

ПОПОВ АРТЕМ ВИКТОРОВИЧ

**СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ
ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ РЕКТАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ
В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО
РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ**

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена на кафедре общей хирургии имени профессора М.И. Гульмана ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Захарченко Александр Александрович

доктор медицинских наук, доцент

Протопопов Алексей Владимирович

Официальные оппоненты:

Тузиков Сергей Александрович – заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, научно-исследовательский институт онкологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», онкологическое отделение № 2, заведующий

Баширов Сергей Рафаэлевич – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей хирургии, профессор

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2022 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.013.02, созданного ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации: www.krasgmu.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета, кандидат медицинских наук,
доцент

Кочетова Людмила Викторовна

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВЛТ** – высокодозная лучевая терапия
ВПА – внутренняя подвздошная артерия
ВРА – верхняя ректальная артерия
Гр – Грей
ИМ TdT – индекс метки апоптоза
ИМ PCNA – индекс метки экспрессии пролиферации
КРР – колоректальный рак
КЛТ – крупнофракционная лучевая терапия
МЗ – метронидазол
НБА – нижняя брыжеечная артерия
ОК – ободочная кишка
ПК – прямая кишка
РОД – разовая очаговая доза
РПК – рак прямой кишки
СРА – средняя ректальная артерия
СОД – суммарная очаговая доза
ХЛ – хирургическое лечение
ХЛТ – химиолучевая терапия
ХЭ РА – химиоэмболизация ректальных артерий
ЭРМ – эндоваскулярная радиомодификация
5-FU – 5-фторурацил
ЕСОГ – Eastern Cooperative Oncology Group (шкала оценки состояния онкологического больного)
ТМЕ – Total Mesorectal Excision (тотальная мезоректумэктомия)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

В настоящее время рак прямой кишки (РПК) занимает первое место по темпам прироста заболеваемости и значительно опережает многие другие злокачественные новообразования во всех экономически развитых странах, в том числе и в России (Каприн А.Д. с соавт., 2016). В структуре смертности от злокачественных новообразований в нашей стране РПК занимает третье место среди мужчин и четвертое – среди женщин (Давыдов М.И. с соавт., 2010). В 2017 году в России зарегистрировано 29 918 новых случаев рака ПК и умерло по этой причине 16 360 пациентов (Мамедли З.З. с соавт., 2020).

В зависимости от стадии заболевания лечение больных с резектабельным РПК может быть только хирургическим или сочетаться с другими методами противоопухолевого воздействия (комбинированное лечение). Наиболее распространенными из последних являются предоперационная лучевая терапия (ЛТ): крупнофракционная ЛТ РОД 5 Гр до СОД 25 Гр, мелкофракционная ЛТ РОД 2 Гр до СОД 46-50 Гр) и химиотерапия (системная, внутритазовая). А также, различные сочетания этих методов – химиолучевая терапия (ХЛТ) (Бердов Б.А. с соавт., 2002, 2014; Захарченко А.А. с соавт., 2013; Шельгин Ю.А. с соавт., 2010; Bernstein T.E. et al., 2012; Pahlman L. et al., 2007; American Cancer Society, 2017).

Анализ результатов как хирургического, так и комбинированного лечения пациентов с РПК показывает, что его неудачи главным образом обусловлены местными рецидивами и отдаленными метастазами опухоли.

Развитие рецидивов связано прежде всего с диссеминацией опухолевых комплексов по кровеносным и лимфатическим сосудам, реже – с имплантацией. Возникновению рецидивов способствует и глубина инвазии опухоли в окружающие ткани > 5 мм, расстояние от опухоли до собственной фасции < 1 мм (Бердов Б.А. с соавт., 2014; Mercury Study Group, 2007; Quirke P. et al., 2009; Taylor F.G.M. et al., 2011).

Прогресс в хирургическом лечении больных РПК обусловлен не только технологией тотальной мезоректумэктомии (ТМЕ) при резекции прямой кишки (Heald R.J. et al., 1998). К сожалению, соблюдение принципов ТМЕ не всегда обеспечивает желаемый результат, а частота местных рецидивов зависит, в том числе, и от ее качества: при хорошем качестве – 9%, при удовлетворительном – до 12%, при плохом – до 19% (Сидоров Д.В. с соавт., 2010; Quirke P. et al., 2009). Поэтому, с одной стороны, до сих пор, остается актуальным комбинированный подход в лечении РПК с использованием различных вариантов ХЛТ, с целью максимально возможного подавление агрессии опухоли до начала оперативного

лечения, снижение интраоперационной диссеминации, уменьшение риска местного рецидивирования. Однако, с другой стороны, использование этих технологий лимитируется высокой химио- и радиорезистентностью аденогенного рака ПК, невозможностью их проведения при осложнениях заболевания (критический опухолевый стеноз, абсцедирование опухоли, кровотечение), нередкими лучевыми реакциями и осложнениями, постлучевыми интраоперационными техническими трудностями, а также большой частотой послеоперационных гнойных осложнений (Барсуков Ю.А. с соавт., 2011; Бердов Б.А. с соавт., 2002; Кохнюк В.Т. с соавт., 2007; Расулов А.О. с соавт., 2009; Zakharchenko A.A et al., 2020).

Известно, что прогрессирование злокачественной опухоли, в первую очередь, связано с особенностями ее ангиогенеза. Опухоль бурно растет там, где она хорошо кровоснабжается. Обильная периферическая васкуляризация и, как следствие, хорошая оксигенация опухолевых клеток приводит к выраженной их пролиферации (Одарюк Т.С. с соавт., 2009; Vilhim T., 2013; Pearl M.C. et al., 2014; Pisco J.M. et al., 1989). Таким образом, не вызывает сомнений целесообразность клинического использования методов регионального эндоваскулярного воздействия на сосудистую сеть опухолей различных локализаций, в том числе и прямой кишки.

Поиск путей улучшения результатов лечения рака этой локализации привел к разработке методов эндоваскулярных вмешательств (через сосуды ПК) в предоперационном периоде, которые, к сожалению, не получили широкого клинического распространения.

К настоящему времени известно два метода комбинированного лечения РПК с использованием эндоваскулярных технологий. Первый – предоперационная эндоваскулярная радиомодификация опухоли Метронидазолом (бассейн верхней ректальной и внутренних подвздошных артерий) с последующей высокодозной лучевой терапией РОД 13 Гр (ЭРМ МЗ+ВЛТ РОД 13 Гр) (Захарченко А.А. с соавт., 2009). Второй – предоперационная химиоэмболизация ректальных артерий (ХЭ РА), которая полностью исключает лучевые реакции и осложнения (Алентьев С.А., 2007; Захарченко А.А. с соавт., 2017, 2018; Коротких Н.Н., 2020; Одарюк Т.С. с соавт., 2009; Ольшанский М.С. с соавт., 2013; Olshansky M.S. et al., 2010).

Однако, имеющиеся публикации, касающиеся использования ХЭ РА при злокачественных опухолях ПК немногочисленны и противоречивы.

Это и определило актуальность настоящего исследования – изучение результатов, места и роли ХЭ РА в комбинированном лечении резектабельного рака ПК.

Цель исследования: оценить непосредственные и отдаленные результаты комбинированного лечения больных с резектабельным РПК II_{A-B} – III_{A-B} стадии на фоне предоперационной эндоваскулярной ХЭ РА, сравнить их с результатами лечения при использовании различных методов предоперационной лучевой терапии.

Задачи исследования:

1. Оценить клиническое течение постхимиоэмболизационного периода (до этапа хирургического лечения) у больных с резектабельным раком прямой кишки.
2. Изучить противоопухолевую эффективность предоперационной химиоэмболизации ректальных артерий.
3. Определить возможность и особенности выполнения сфинктеро- и функционально-сохраняющих операций при комбинированном лечении резектабельного РПК с использованием в предоперационном периоде ХЭ РА.
4. Провести сравнительную оценку непосредственных и отдаленных результатов комбинированного лечения больных с резектабельным РПК II_{A-B} – III_{A-B} стадии в зависимости от метода предоперационной терапии (КЛТ СОД 25 Гр / ВЛТ РОД 13 Гр с программой ЭРМ МЗ / ХЭ РА).

Научная новизна исследования

Впервые получены результаты флуоресцентной микроскопии, спектрофотометрии, интраоперационной микроскопической диссеминации, изучены морфологические и иммуногистохимические эффекты в аденокарциномах ПК при клиническом применении химиоэмболизации ректальных артерий.

Установлено, что эндоваскулярное вмешательство на диагностическом этапе позволяет прогнозировать жизнеспособность левых отделов ОК при их низведении в полость таза и определить возможность выполнения реконструктивно-восстановительного этапа хирургического вмешательства при РПК, особенно у тучных больных. Эндоваскулярное вмешательство не создает интраоперационных технических трудностей и не оказывает отрицательного влияния на возможность выполнения сфинктеро- и функционально-сохраняющих операций при РПК, не увеличивает частоту послеоперационных гнойных осложнений и послеоперационную летальность.

Предоперационная ХЭ РА в комбинированном лечении РПК II_{A-B} – III_{A-B} стадии по сравнению с методами неoadъювантной лучевой терапии (КЛТ СОД 25 Гр / ВЛТ РОД 13 Гр с программой ЭРМ МЗ) не вызывает лучевых реакций и осложнений. Обладает выраженным противоопухолевым эффектом, в сочетании с технологией ТМЕ, обеспечивает достаточно низкую частоту местного рецидивирования, высокую 5-летнюю общую и безрецидивную

выживаемость. Может конкурировать со сравнимыми методами предоперационной ЛТ.

Практическая значимость работы

Ангиография на диагностическом этапе до ХЭ РА позволяет уточнить локализацию, размеры опухоли ПК, определить варианты ангиоархитектоники в бассейне НБА и, с большой долей вероятности, перед операцией прогнозировать жизнеспособность левых отделов ОК при низведении их в полость малого таза, особенно у тучных больных (когда использование интраоперационной люминисцентной визуализации сосудистой сети ограничено или невозможно).

Химиоэмболизация ректальных артерий, являясь методом неoadьювантной региональной химиотерапии с адресной доставкой химиопрепарата в опухоль и создания его депо (в отличии от системной химиотерапии), позволяет быстро достичь адекватного противоопухолевого эффекта при значительном снижении системной токсичности и сократить сроки предоперационного периода. При этом, ишемия, наиболее опасных в плане местного рецидивирования, периферических клеток опухоли в сочетании с химиотерапевтическим эффектом, приводит к снижению частоты интраоперационной диссеминации.

ХЭ РА позволяет расширить показания к выполнению сфинктеро- и функционально-сохраняющих вмешательств, и, в сочетании с технологией ТМЕ, обеспечивает значительную абластичность хирургического вмешательства, достаточно низкую частоту местного рецидивирования (ниже, чем при ХЛ и КЛТ СОД 25 Гр, соответственно – в 5 и 3 раза и сопоставимую с ВЛТ РОД 13 Гр с программой ЭРМ МЗ) и высокую 5-летнюю общую и безрецидивную выживаемость (соответственно – 89,7% и 84,6%).

Положения диссертации, выносимые на защиту

1. Предоперационная ХЭ РА является современным высокотехнологичным эндоваскулярным хирургическим вмешательством в комбинированном лечении РПК II_{A-B} и III_{A-B} стадии – методом региональной (адресной) химиотерапии. Посредством создания депо химиопрепарата в опухоли, способствует активному включению 5-FU в цитоплазму, структуры ядра и ДНК. В совокупности с ишемией – обеспечивает летальное повреждение клеток опухоли. По сравнению с методами неoadьювантной лучевой терапии (КЛТ СОД 25 Гр / ВЛТ РОД 13 Гр с программой ЭРМ МЗ) ХЭ РА имеет более высокий профиль безопасности, вследствие отсутствия лучевых реакций и осложнений.
2. Химиоэмболизация ректальных артерий обладает достаточно выраженным противоопухолевым эффектом (III степень – 82,5%), сопоставимым с ВЛТ

РОД 13 Гр на фоне ЭРМ МЗ (83,3%). По сравнению с КЛТ СОД 25 Гр – на 30% чаще вызывает летальные повреждения клеток опухоли, увеличивает явления апоптоза (TdT) в 1,5 раза и снижает экспрессию пролиферации (PCNA) – в 1,4 раза.

3. Диагностическая ангиография до ХЭ РА позволяет уточнить локализацию, размеры опухоли ПК и определить особенности ангиоархитектоники бассейна НБА (рассыпной / магистральный тип кровоснабжения / выраженность краевой артерии), прогнозировать возможность выполнения реконструктивно-восстановительного этапа хирургического вмешательства.
4. ХЭ РА в комбинированном лечении резектабельного РПК II_{A-B} и III_{A-B} стадии способствует снижению частоты гнойных осложнений по сравнению с КЛТ СОД 25 Гр и ВЛТ РОД 13 Гр на фоне ЭРМ МЗ, соответственно – в 2 и в 1,5 раза, расширяет показания к выполнению сфинктеро- и функционально-сохраняющих операций. В сочетании с технологией ТМЕ, обеспечивает достаточно низкую частоту местного рецидивирования (2,6%) – сопоставимую с ВЛТ РОД 13 Гр с программой ЭРМ МЗ (2,5%) и более низкую, чем при ХЛ и КЛТ СОД 25 Гр (соответственно – в 5 и 3 раза). А также – высокую 5-летнюю общую и безрецидивную выживаемость (соответственно – 89,7% и 84,6%). Может конкурировать со сравниваемыми методами предоперационной ЛТ.

Апробация диссертации

Основные положения диссертации доложены на II съезде колопроктологов стран СНГ с участием стран центральной и восточной Европы (г. Одесса, 2011), научно-практической конференции хирургов “Успенские чтения” (г. Тверь, 2012), VIII Всероссийской конференции общих хирургов (Самара, 2014), IX Международной (объединенной) конференции Российской Школы Колоректальной Хирургии и IV конгресса Евро-Азиатской Ассоциации Колоректальных Технологий (Москва, 2015), Красноярском краевом научно-практическом обществе хирургов (г. Красноярск, 2015, 2016), межрегиональной научно-практической конференции “Современные методы оперативной колопроктологии” (Красноярск, 2016), Всероссийской научно-практической конференции онкологов “Современные достижения онкологии в клинической практике” (г. Красноярск, 2017), I съезде хирургов ДФО (г. Владивосток, 2017), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием “Актуальные вопросы колопроктологии” (г. Воронеж, 2017), международных Глобальных симпозиумах по эндоваскулярным технологиям (3) – GEST 2016 U.S. (г. Нью-Йорк), GEST 2018 U.S. (г. Майями), GEST 2019 U.S. (г. Нью-Йорк), VII съезде хирургов Сибири (г. Красноярск, 2019), проблемной комиссии “Актуальные вопросы хирургии” Красноярского государственного

медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого 18 мая 2021 года.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 26 научных работ в центральной, местной и зарубежной печати, из них 9 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Внедрение результатов исследования в практику

Технология ХЭ РА, методические и тактические подходы, созданные на основе исследования внедрены в клиническую практику центра реконструктивно-восстановительной хирургии ЧУЗ КБ РЖД-Медицина, Красноярск. Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре общей хирургии им. проф. М.И. Гульмана Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.

Структура и объем диссертации

Диссертация написана на русском языке, состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 140 источников (82 отечественных и 58 зарубежных). Работа изложена на 139 страницах машинописного текста, иллюстрирована 20 таблицами, 28 рисунками.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно разработал дизайн исследования, провел ретроспективный и проспективный анализ полученных данных, результатов лабораторных и инструментальных исследований, статистическую обработку. Активно участвовал в проведении ХЭ РА и хирургических вмешательствах (самостоятельных операций – 30%), ведении больных в до- и послеоперационном периодах, в научных публикациях и докладах.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика пациентов

Исследование выполнено на кафедре общей хирургии им. проф. М.И. Гульмана Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого на базе центра реконструктивно-восстановительной хирургии ЧУЗ КБ РЖД-Медицина, Красноярск. Работа основана на анализе результатов лечения 160 пациентов с резектабельным РПК ПА-В и ША-В стадии с 2003 по 2017 год. Стадирование заболевания проводили по Международной системе TNM (8 версия, 2017), где ПА (Т3N0M0), ПВ (Т4aN0M0), ША (Т1-2N1M0 / Т1N2aM0), ШВ (Т3-4aN1M0 / Т2-3N2aM0).

В зависимости от характера лечения (хирургическое / варианты комбинированного) больные разделены на 4 группы (n=160).

В исследуемую группу (ИГ) включено 40 пациентов (проспективно – с 2011 по 2017 год) с резектабельным РПК, которым проведено комбинированное лечение: неоадьювантная ХЭ РА + радикальная операция (через 72 часа после эндоваскулярной процедуры).

С целью сравнения полученных результатов в ИГ сформировано 3 группы клинического сравнения (ГКС, ретроспективно – за период с 2003 по 2010 год): ГКС 1 (n=40) – хирургическое лечение, ГКС 2 (n=40) – неоадьювантная КЛТ СОД 25 Гр + радикальная операция (через 24-48 часов), ГКС 3 (n=40) – неоадьювантная ВЛТ РОД 13 Гр с программой ЭРМ МЗ + радикальная операция (через 20-24 часа).

Общая структура исследования представлена на рисунке 1.

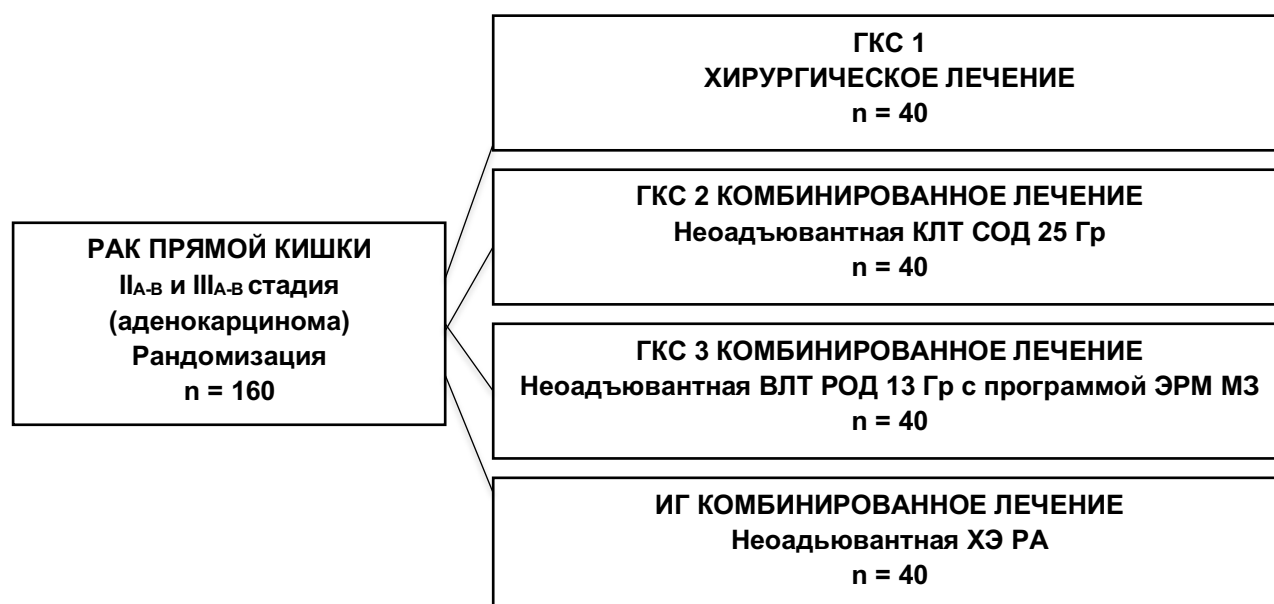


Рисунок 1. Общая структура исследования.

Все группы (Табл. 1) сопоставимы по полу, возрасту, локализации опухолей в ПК, морфологии, степени дифференцировки, стадиям онкопроцесса.

Сравнительный анализ больных по этим параметрам не выявил статистических различий ($p > 0,05$). Критериями включения в группы являлись: наличие резектабельного РПК (IIА-В и IIIА-В стадии), отсутствие отдаленных метастазов, общее состояние больного по шкале ECOG – от 0 до 2 баллов.

Во всех наблюдениях диагноз рака ПК подтвержден стандартными клиничко-инструментальными методами исследования и верифицирован морфологически (аденокарцинома – 100%).

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов (n = 160)

Группы сравнения	ГКС 1		ГКС 2		ГКС 3 ВЛТ РОД 13 Гр с программой ЭРМ МЗ		ИГ ХЭ РА	
	ХЛ n=40 (1)		КЛТ СОД 25 Гр n=40 (2)		n=40 (3)		n=40 (4)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Пол больных								
Мужчины	15	37,5	16	40,0	15	37,5	17	42,5
Женщины	25	62,5	24	60,0	25	62,5	23	57,5
Возраст больных								
40 – 49 лет	8	20,0	10	25,0	9	22,5	11	27,5
50 – 59 лет	11	27,5	12	30,0	13	32,5	12	30,0
60 – 69 лет	19	47,5	17	42,5	18	45,0	16	40,0
≥ 70 лет	2	5,0	1	2,5	-	-	1	2,5
Критерий pT								
T 1	1	2,5	-	-	-	-	1	2,5
T 2	6	15,0	6	15,0	5	12,5	6	15,0
T 3	28	70,0	30	75,0	29	72,5	28	70,0
T 4a	5	12,5	4	10,0	6	15,0	5	12,5
Критерий pN								
N 0	13	32,5	11	27,5	12	30,0	13	32,5
N 1	21	52,5	22	55,0	22	55,0	23	57,5
N 2a	6	15,0	7	17,5	6	15,0	4	10,0
Критерий pM								
M 0	40	100,0	40	100,0	40	100,0	40	100,0
Стадии заболевания								
<u>IIA стадия</u> T3N0M0	13	32,5	11	27,5	12	30,0	13	32,5
<u>IIIB стадия</u> T4aN0M0								
<u>IIIA стадия</u> T1-2N1M0 T1N2aM0	27	67,5	29	72,5	28	70,0	27	67,5
<u>IIIB стадия</u> T3-4aN1M0 T2-3N2aM0								
Локализация опухоли								
Верхняя ампула ПК (12-18 см)	13	32,5	12	30,0	13	32,5	14	35,0
Средняя ампула ПК (6-12 см)	17	42,5	16	40,0	16	40,0	17	42,5
Нижняя ампула ПК (0-6 см)	10	25,0	12	30,0	11	27,5	9	22,5
Дифференцировка опухоли								
Высокая дифференцировка	6	15,0	5	12,5	4	10,0	6	15,0
Умеренная дифференцировка	23	57,5	25	62,5	24	60,0	23	57,5
Низкая дифференцировка	11	27,5	10	25,0	12	30,0	11	27,5
Достоверность	p 1, 2, 3, 4 > 0,05							

В ИГ для эндоваскулярной химиоэмболизации в качестве носителя химиопрепарата и создания его депо в опухоли использовали Липиодол – мелкодисперсное контрастное масло (Lipiodol ultra-fluid, Guerbet). Перед эндоваскулярной инфузией в целевые артерии – Липиодол (4-5 мл) перемешивали в шприце (до 3 минут) с неионным контрастным препаратом (Визипак / Омнипак / Ультравист – 2-4 мл) и химиопрепаратом 5-FU (Fluorouracil-Ebewe, Ebewe Pharma). Доза последнего зависела от локализации опухоли в ПК. При верхнеампулярном раке (бассейн ВРА) – 1000 мг. При средне- и ниже-ампулярной локализации (бассейн ВРА – 1000 мг и дополнительно бассейн ВПА: средние и нижние ректальные артерии – 1000 мг).

Техника ХЭ РА. Эндоваскулярный доступ – феморальный справа (по Seldinger). Анестезия местная. Интродьюсер 5F (Terumo / Merit Medical) устанавливали в бедренную артерию ретроградно. Катетеризировали НБА в устье при помощи катетера-проводника Simmons 1, 2 / Cobra 5F (Boston Scientific). Далее выполняли нижнюю мезентерикографию – диагностический этап (контрасты – Визипак / Омнипак / Ультравист). На этом этапе определяли тип ветвления НБА (магистральный / рассыпной – прогноз жизнеспособности левых отделов ОК при их низведении в полость таза), уточняли локализацию опухоли, ее распространенность, визуализировали целевые артерии ПК.

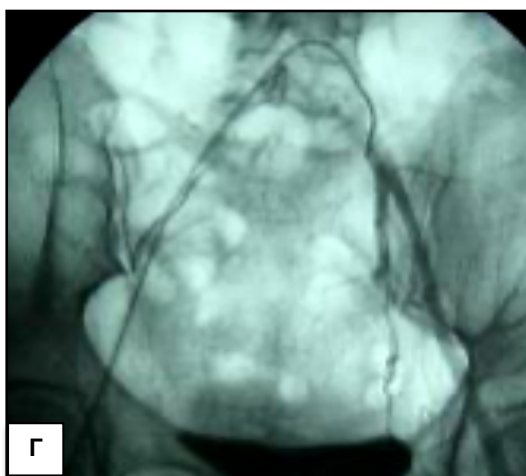
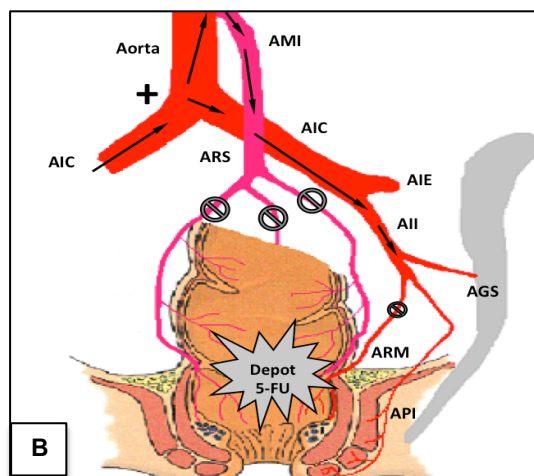
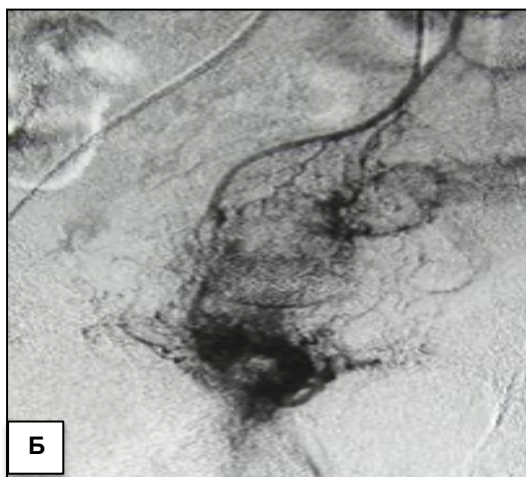
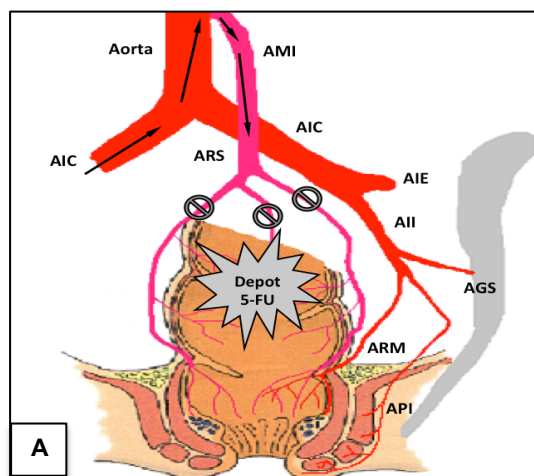


Рисунок 2. Варианты предоперационной ХЭ РА в зависимости от локализации опухоли в ПК.

А – эндоваскулярная ХЭ РА (схема) в бассейне верхней ректальной артерии при локализации опухоли в верхней ампуле (от > 12 до ≤ 18 см).

Б – эндоваскулярная ХЭ РА (ангиография) в бассейне верхней ректальной артерии при локализации опухоли в верхней ампуле (от > 12 до ≤ 18 см).

В – эндоваскулярная ХЭ РА (схема) в бассейнах верхней ректальной и внутренних подвздошных артерий при локализации опухоли в средней / нижней ампуле (от > 6 до < 12 см /от ≥ 0 до < 6 см).

Г – дополнительная эндоваскулярная ХЭ РА (ангиография) в бассейне внутренней подвздошной артерии (слева) при локализации опухоли в средней / нижней ампуле (от > 6 до < 12 см /от ≥ 0 до < 6 см).

При раке верхней ампулы ПК осуществляли селективную стволовую катетеризацию ВРА. Доставку химиопрепарата (5-FU, 1000 мг) на Липиодоле (4-5 мл) с контрастом (2 мл) выполняли гидравлически до ангиографических признаков редукции кровотока в бассейне ВРА и создания депо 5-FU в опухоли (Рис. 2 А, Б).

В таблице 2 приведено распределение пациентов в группах сравнения (ГКС 3 и ИГ) в зависимости от локализации опухоли в ПК (верхняя / средняя / нижняя ампула) и артерии для эндоваскулярного вмешательства (радиомодификации / химиоэмболизации).

Таблица 2 – Распределение пациентов в зависимости от локализации опухоли и артерии для эндоваскулярного вмешательства

Локализация опухоли	Используемая артерия для эндоваскулярного вмешательства*	п, %
ЭРМ МЗ (ГКС 3, n=40)		
Верхняя ампула ПК (12-18 см)	Верхняя ректальная артерия (ВРА)	13 (32,5%)
Средняя ампула ПК (6-12 см)	Верхняя ректальная артерия (ВРА)	16 (40,0%)
	+ внутренняя подвздошная артерия (ВПА)	
Нижняя ампула ПК (0-6 см)	Верхняя ректальная артерия (ВРА)	11 (27,5%)
	+ внутренняя подвздошная артерия (ВПА)	
ХЭ РА (ИГ, n=40)		
Верхняя ампула ПК (12-18 см)	Верхняя ректальная артерия (ВРА)	14 (35,0%)
Средняя ампула ПК (6-12 см)	Верхняя ректальная артерия (ВРА)	17 (42,5%)
	+ внутренняя подвздошная артерия (ВПА)	
Нижняя ампула ПК (0-6 см)	Верхняя ректальная артерия (ВРА)	9 (22,5%)
	+ внутренняя подвздошная артерия (ВПА)	

При средне- и нижне-ампулярной локализации выполняли те же манипуляции в бассейне ВРА (1000 мг) и дополнительно – суперселективно в бассейне ВПА: средние и нижние ректальные артерии справа или слева (1000 мг), в зависимости от превалирования опухолевого процесса по той или иной полуокружности ПК. Итого – 2000 мг. В этом случае, доставку химиопрепарата

в целевой сосуд осуществляли через микрокатетер диаметром 2,8 F: Progreat (Terumo) / Maestro (Merit Medical) до ангиографических признаков редукции кровотока в бассейне СРА и НРА и создания депо 5-FU в опухоли (рис. 2 В, Г). Обязательно дистальнее отхождения верхней ягодичной артерии (!). Процедуру химиоэмболизации заканчивали окклюзией целевых артерий – ВРА или ВРА и ВПА спиралями Gianturco (COOK).

По окончании процедуры на место пункции бедренной артерии накладывали давящую повязку и назначали постельный режим на 10-12 часов. Оперировали пациентов через 72 часа после ХЭ РА.

Все оперативные вмешательства были открытыми (Табл. 3). Технология любого оперативного вмешательства (обструктивный этап) обязательно включала либо субтотальную мезоректумэктомию при локализации опухоли в верхней ампуле, либо тотальную мезоректумэктомию (ТМЕ) по R.J. Heald (1982) при локализации в средней или нижней ампуле.

Протокол операции был регламентирован высокой перевязкой ниже-брыжеечных сосудов, лимфодиссекцией D2 (R0). Так как, опухоли у наших больных по критерию Т соответствовали pT1-3 – 87,5% случаев и pT4a – 12,5%), а по данным предоперационной МРТ отсутствовали признаки метастатического поражения латеральных лимфатических узлов, их лимфодиссекцию не выполняли.

Таблица 3 – Характер оперативных вмешательств (n=160)

Группы сравнения	ГКС 1		ГКС 2		ГКС 3		ИГ	
	ХЛ		КЛТ СОД 25 Гр		ВЛТ РОД 13 Гр с программой ЭРМ МЗ		ХЭ РА	
	n=40 (1)		n=40 (2)		n=40 (3)		n=40 (4)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Характер оперативного вмешательства* (R0, UICC)								
Сфинктеро-сохраняющие операции								
ПНР ПК+КРА	16	40,0	15	37,5	16	40,0	17	42,5
БАР ПК+С-резервуар+КАА	14	35,0	13	32,5	13	32,5	14	35,0
Функционально-сохраняющие операции								
БПЭ+С-резервуар+ГМЖ+ПрКС	4	10,0	5	12,5	5	12,5	4	10,0
Интерсфинктерная БАР+С-резервуар+ПрКС	6	15,0	7	17,5	6	15,0	5	12,5

Примечание: * - R0 UICC – радикальная операция, рекомендации UICC, 2002; БАР ПК – брюшно-анальная резекция прямой кишки; БПЭ ПК – брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки; ПНР ПК – передне-нижняя резекция прямой кишки; ГМЖ – гладкомышечный жом; КАА – колоанальный анастомоз; КРА – колоректальный анастомоз; ПрКС – промежностная колостома.

Сфинктеро-сохраняющие операции выполнены в ИГ у 77,5% пациентов. В ГКС 1, 2 и 3 (соответственно) – у 75,0%, 70,0% и 72,5%. Функционально-сохраняющие вмешательства, соответственно – в ИГ, ГКС 1, 2 и 3 – у 22,5%, 25,0%, 30,0%, 27,5% больных.

Методы исследования

Перед принятием решения о включении пациента в исследуемую группу (ИГ) проводили стандартные общеклинические, лабораторные, инструментальные, рентгенологические и морфологические исследования, аналогичные проведенным в группах клинического сравнения (ГКС) 1, 2 и 3 (архивный материал).

В стандарт исследования входили: магниторезонансная томография (МРТ) органов таза (обязательно – для дооперационного стадирования), КТ органов брюшной полости (\pm в/венное контрастирование), рентгенография органов грудной клетки, ФГС, ЭКГ (по показаниям – эхокардиография, холтеровское мониторирование, УЗДГ нижних конечностей), оценка нутритивного и соматического статуса пациента, консультации врача-кардиолога и других профильных специалистов (по необходимости). Обязательно – онколога-химиотерапевта и интервенционного радиолога (эндоваскулярного хирурга). Все, включенные в протокол исследования, диагностические мероприятия выполнялись в соответствующих подразделениях ЧУЗ КБ РЖД-Медицина, Красноярск.

В ИГ послеоперационные препараты ПК предварительно исследовали макроскопически: оценивали целостность мезоректальной фасции, состояние стенки ПК вне опухолевого процесса и самой опухоли – степени их постокклюзионных (ишемических) изменений.

На морфологическом уровне были изучены результаты химиотерапевтических биологических реакций (ХТБР) – степень лечебного “патоморфоза” в аденокарциномах после ХЭ РА. Степени ХТБР на микроскопическом уровне интерпретировали соответственно степеням лучевого патоморфоза по Е.Ф. Лушникову (1977).

Иммуногистохимические исследования процесса апоптоза в аденокарциномах ПК проводили TUNEL-test, который позволял выявить с помощью Terminal Deoxynucleotidyl Transferase (TdT) терминальные нуклеотидные фрагменты ДНК ядер. Это свидетельствовало о свершившемся процессе апоптоза в клетке. Исследование проводили КИТ-набором фирмы “ДАКО”. Аналогичным образом морфологические и иммуногистохимические исследования проводились и в группах клинического сравнения (архивный

материал). Полученные в ИГ результаты сравнительно анализированы с данными в ГКС 1, 2, 3.

С целью установления факта присутствия 5-FU в опухоли (после ХЭ РА) и скорости его элиминации у 5 пациентов из ИГ проведена визуализация химиопрепарата методом флюоресцентной микроскопии и определена его концентрация в ткани аденокарцином (в послеоперационных препаратах, через 72 часа после эндоваскулярного депонирования) методом спектрофотометрии.

При учете непосредственных результатов ХЭ РА в ИГ оценивали течение постэмболизационного периода (клинически) – наличие специфических сосудистых реакций и осложнений: системных и местных. Полученные результаты подвергнуты сравнительному анализу по отношению к аналогичным данным в ГКС 3 (архивный материал), где с целью усиления противоопухолевого эффекта до ВЛТ РОД 13 Гр выполнялось внутрисосудистое вмешательство – эндоваскулярная радиомодификация Метронидазолом (ЭРМ МЗ).

С целью изучения влияния ХЭ РА на частоту и качественные изменения внутрибрюшной и тазовой микроскопической диссеминации раковых комплексов проведены цитологические исследования смывов из критических операционных зон (нижний этаж брюшной полости и полость таза). Полученные результаты также сравнительно анализированы с аналогичными данными в ГКС 1, 2, 3 (архивный материал).

При оценке непосредственных результатов лечения в ИГ учитывали частоту и характер послеоперационных гнойных осложнений, показатели летальности. Клиническая оценка течения послеоперационного периода основывалась на общих и местных признаках, контролировалась стандартными лабораторными данными.

Для определения онкологической эффективности ХЭ РА регистрировали частоту местных рецидивов (в течение 3-х лет), общую и безрецидивную 5-летнюю выживаемость (все пациенты этой группы находились под нашим непосредственным контролем в указанные сроки). С учетом целей и задач этого исследования полученные результаты сравнительно анализированы с аналогичными данными в ГКС 1, 2, 3 (архивный материал). Отдаленные результаты прослежены у 150/160 больных (93,7%) в сроки до 5 лет.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики, критерия Стьюдента для независимых и зависимых выборок. Для сравнения качественных показателей – критерий Пирсона, количественных – критерий Манна–Уитни. Для определения корреляции между количественными и порядковыми признаками – коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Расчеты проводились с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0 (StatSoft, Inc.).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты течения постэмболизационного периода в группах сравнения с эндоваскулярными вмешательствами (ГКС 3 и ИГ) представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Реакции и осложнения эндоваскулярных вмешательств

Группы сравнения	ГКС 3 ВЛТ РОД 13 Гр с программой ЭРМ МЗ	ИГ ХЭ РА
	n=40 n, %	n=40 n, %
Реакции и осложнения (клинические проявления)		
Системные		
Вазовагальные реакции	-	-
Аллергические реакции	-	-
Аритмия	-	-
Местные		
Тазовый болевой дискомфорт*	11 (27,5%)	12 (30,0%)
Выраженный тазовый болевой синдром	-	-
Некроз ПК / Парапроктит / Перитонит	-	-
Клинически незначимая гематома в месте пункции артерии*	4 (10,0%)	3 (7,5%)
Обширная гематома в месте пункции артерии	-	1 (2,5%)
Перфорация артерии	-	-
Ложная аневризма	-	-

Примечание: * - клинические проявления, не требующие дополнительной терапии.

Системных осложнений не зарегистрировано. Выраженные явления постэмболизационного болевого синдрома отсутствовали. Количество пациентов с тазовым болевым дискомфортом (не требовал дополнительной терапии) в этих группах было сопоставимо (соответственно в ГКС 3 и ИГ – 27,5% и 30% случаев). Местных осложнений (некроз ПК, парапроктит, перитонит, перфорация артерии, аневризма) не отмечено. Обширная гематома в месте пункции бедренной артерии – 1/40 случай (2,5 %) в ИГ. Потребовала местной консервативной терапии. Клинически незначимые пункционные гематомы, отмечены соответственно в ГКС 3 и ИГ – соответственно, в 10,0% и 7,5% случаях.

По данным спектрофотометрии (в ИГ) через 72 часа после ХЭ РА выявлена достаточно высокая средняя концентрация 5-FU в ткани опухоли ($218,7 \pm 5,2$ мкг/г). При визуализации клеточной фракции опухоли (флуоресцентная микроскопия) зарегистрировано активное включение химиопрепарата как в цитоплазме, так и в структурах ядра и ДНК – признак

разрушения ее структуры и летального повреждения клеток опухоли. Аналогичные результаты зарегистрированы и при депонировании радиомодификатора метронидазола в ГКС 3. Быстрой элиминации химиопрепарата после ХЭ РА препятствовала окклюзия локального артериального кровотока и мелкодисперсный масляный раствор Липиодола (Рис. 3 А, Б).

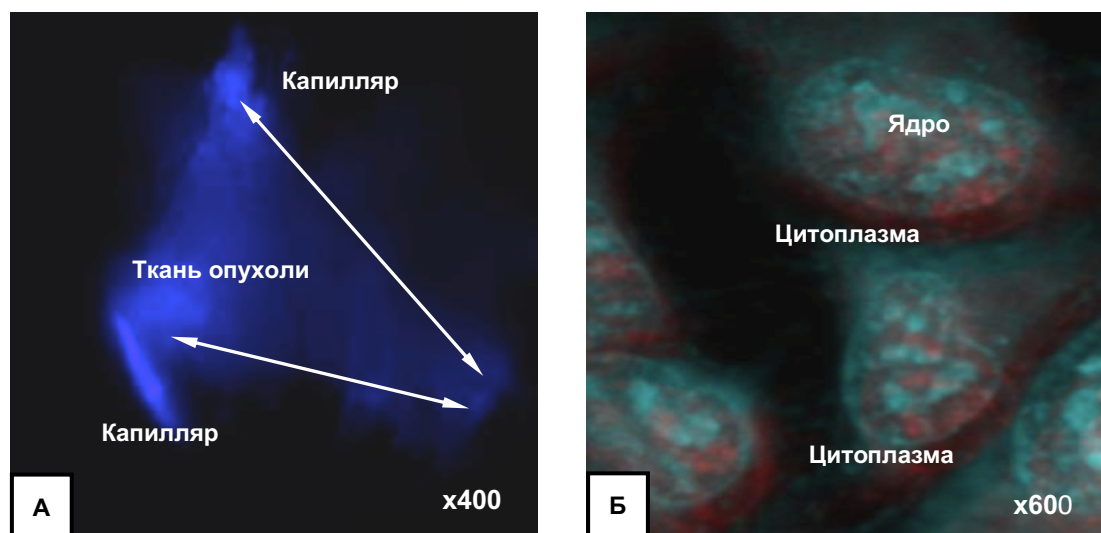


Рисунок 3. Флуоресцентная микроскопия ткани опухоли после ХЭ РА. Окраска Propidium Iodide (PI – 1 мкг/мл, красный спектр), цитостатик 5-FU (сине-голубой спектр).

А – диффузия 5-FU из капилляра в ткань опухоли (максимальное расстояние от капилляра 350 мкм).

Б – активное включение 5-FU в структуры ядра и ДНК – летальные повреждения клеток опухоли.

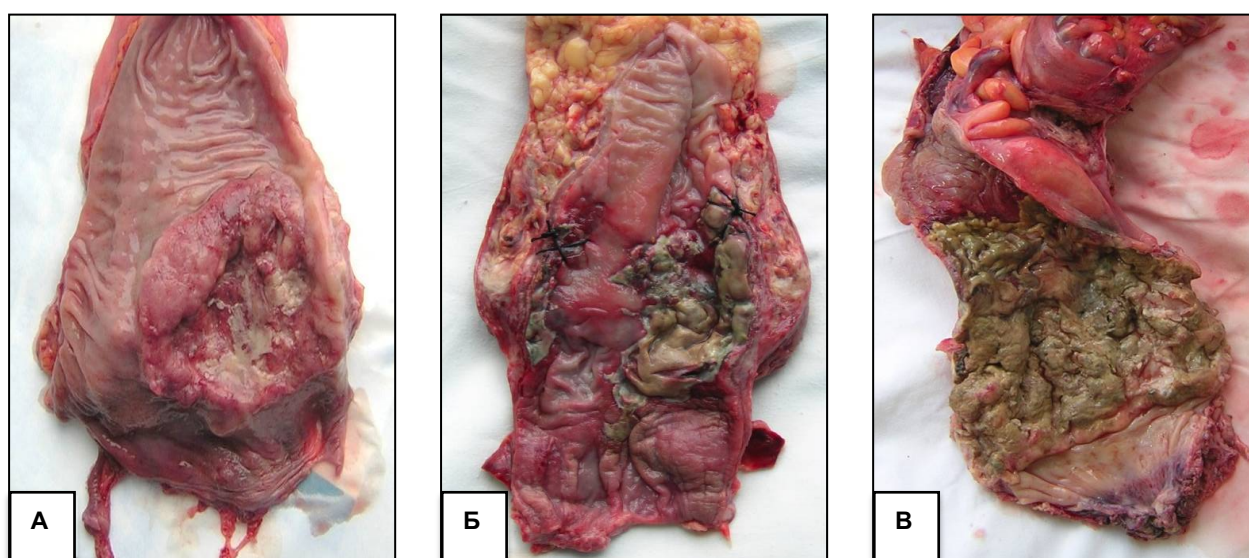


Рисунок 4. Операционные препараты. Варианты макроскопических изменений ПК и опухоли после ХЭ РА в зависимости от локализации процесса и дозы 5-FU.

А – верхняя ампула ПК, химиэмболизация в бассейне ВРА, доза 5-FU – 1000 мг;

Б – средняя ампула ПК, химиоэмболизация в бассейнах ВРА и ВПА, доза 5-FU – 2000 мг;

В – нижняя ампула ПК, химиоэмболизация в бассейнах ВРА и ВПА, доза 5-FU – 2000 мг.

Макроскопические изменения опухолей (в ИГ) в результате ХЭ РА представлены на рисунке 4 А, Б, В. Выраженность некротических изменений в периферических слоях опухолей (хорошо васкуляризированных – опасных в плане гематогенного и имплантационного метастазирования) зависела от дозы 5-FU и вида эндоваскулярной манипуляции. При химиоэмболизации в бассейне ВРА явления периферического некроза были менее выражены, чем при сочетанной химиоэмболизации в бассейнах ВРА и ВПА. Частота интраоперационной микроскопической диссеминации в ИГ составила 15,0%. При этом клетки свободных раковых комплексов были с летальными повреждениями. В ГКС 1, 2 и 3 (соответственно) – 27,5%, 20,6% и 13,6%. Показатели в ИГ и ГКС 3 – без достоверных различий ($p > 0,05$), но достоверно отличались от показателей в ГКС 1 и 2 ($p < 0,05$), что свидетельствует о достаточной эффективности эндоваскулярных вмешательств на неоадьювантном этапе комбинированного лечения.

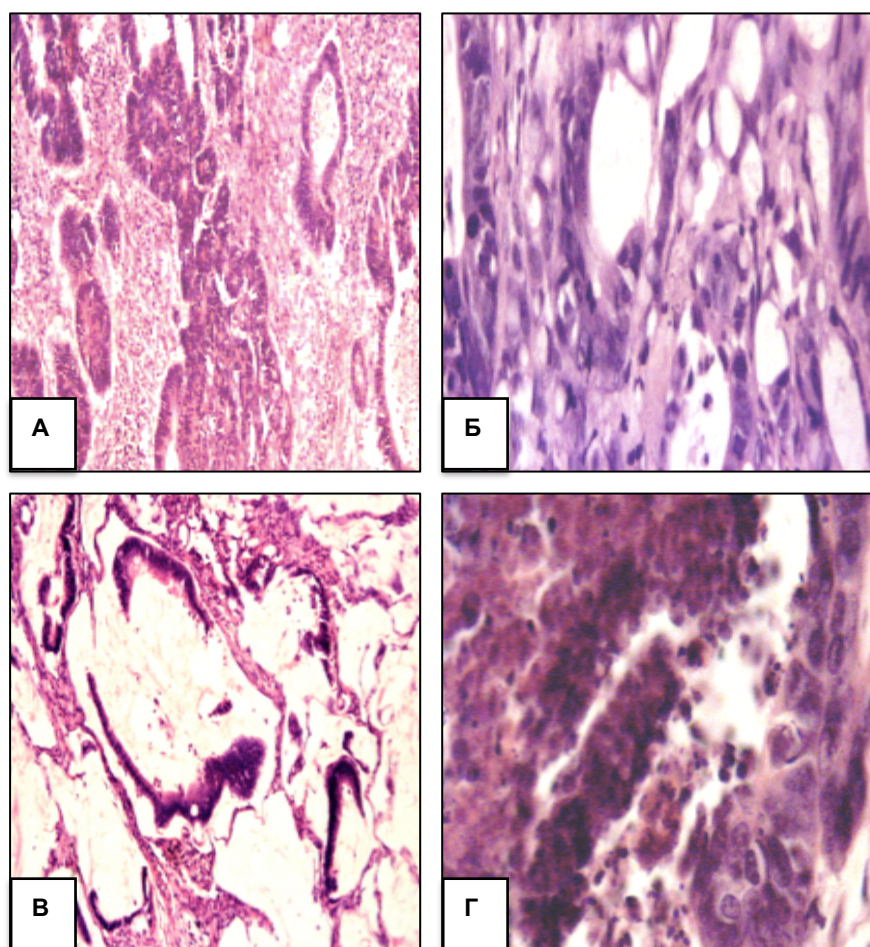


Рисунок 5. Варианты морфологических результатов ХЭ РА (степень ХТБР), х 200, гематоксилин-эозин.

А – II степень: дисконкомплексация и коллапс желез, атипические митозы;

Б – III степень: дисконкомплексация и коллапс желез, накопление слизи в клетках опухоли, атипические митозы;

В – III степень: дисконкомплексация и коллапс желез, накопление слизи в клетках опухоли, разволокнение коллагеновых волокон, атипические митозы;

Г – III степень: дисконкомплексация и коллапс желез, разволокнение коллагеновых волокон, атипические митозы, некроз.

Варианты морфологических результатов после ХЭ РА представлены на рисунке 5 А, Б, В и Г. Химиотерапевтическая биологическая реакция (ХТБР) III степени в ИГ выявлена в 33/40 (82,5%) случаях, II степени – в 7/40 (17,5%). По эффективности ХТБР в этой группе была сопоставима с показателями в ГКС 3 (после ВЛТ РОД 13 Гр с программой ЭРМ МЗ, соответственно – в 83,3% и 16,7%), без достоверности отличий показателей. Биологическая реакция III степени в аденокарциномах после ХЭ РА в 1,6 раза зарегистрирована чаще, чем морфологические изменения в ГКС 2 (после КЛТ СОД 25 Гр, в 52,4%) ($p < 0,05$).

Отсюда следует, химиоэмболизация обладает значительно более выраженным противоопухолевым эффектом, чем традиционная неoadьювантная лучевая технология, проводимая крупными фракциями – 5 Гр х 5 до СОД 25 Гр и, по эффективности, сопоставима с высокодозной лучевой терапией РОД 13 Гр с программой эндоваскулярной радиомодификации Метронидазолом.

Частота лучевых реакций со стороны мягких тканей передней брюшной стенки, промежности и малого таза в ГКС 3 (16,6%) была меньше, чем в ГКС 2 на 4,7% ($p < 0,05$). А в ИГ они исключены полностью (отсутствует лучевой компонент лечения).

По данным иммуногистохимических исследований установлено, что показатель апоптоза (ИМ TdT) после ХЭ РА составил $7,02 \pm 0,2$ (в ГКС 1, 2 и 3, соответственно – $0,78 \pm 0,12$, $4,68 \pm 0,15$ и $7,75 \pm 0,2$). Лучевые и эндоваскулярные технологии привели к значительному усилению апоптоза (в ИГ, ГКС 2 и 3 по сравнению с показателями группы хирургического лечения, соответственно – в 6, 10 и 9 раз), однако его выраженность после КЛТ СОД 25 Гр была в 1,7 раза ниже, чем после ВЛТ РОД 13 Гр на фоне ЭРМ МЗ и ХЭ РА.

Показатель экспрессии пролиферации (ИМ PCNA) после химиоэмболизации составил $39,15 \pm 0,27$ (в ГКС 1, 2 и 3, соответственно – $82,08 \pm 0,28$, $55,21 \pm 0,24$ и $35,62 \pm 0,23$). КЛТ СОД 25 Гр, ВЛТ РОД 13 Гр с программой ЭРМ МЗ и ХЭ РА привели к снижению экспрессии пролиферации по сравнению с показателями в ГКС 1, соответственно в 1,5, 2,3 и 2,1 раза. Полученные результаты в ИГ и ГКС 3 достоверно не отличались (Табл. 5).

Таблица 5 – Иммуногистохимические результаты

Методы лечения	ГКС 1	ГКС 2	ГКС 3	ИГ
	ХЛ n=40 (1)	КЛТ СОД 25 Гр n=40 (2)	ВЛТ РОД 13 Гр с программой ЭРМ МЗ n=40 (3)	ХЭ РА n=40 (4)
Иммуногистохимические результаты (TUNEL-test)				
ИМ TdT	0,78±0,12 ¹	4,68±0,15 ² > в 6 раз	7,75±0,11 ³ > в 10 раз	7,02±0,2 ⁴ > в 9 раз
ИМ PCNA	82,08±0,28 ⁵	55,21±0,24 ⁶ < в 1,5 раза	35,62±0,23 ⁷ < в 2,3 раза	39,15±0,27 ⁸ < в 2,1 раза
PCNA/TdT (r) - отрицательная корреляция [Spirmen]	r = - 0,96	r = - 0,94	r = - 0,92	r = - 0,93
Достоверность	p 1 и 2, 3, 4 < 0,001; p 2 и 3, 4 < 0,01; p 3, 4 > 0,05; p 5 и 6, 7, 8 < 0,05; p 6 и 7, 8 < 0,05; p 7, 8 > 0,05			

Примечание: - ИМ TdT (индекс уровня апоптоза); ИМ PCNA (индекс уровня экспрессии пролиферации).

Таким образом ХЭ РА, с учетом отсутствия лучевых реакций и осложнений (свойственных для ГКС 2 и 3), при сопоставимом противоопухолевом эффекте по сравнению с ГКС 3 и значительно большем, чем в ГКС 2, является альтернативной неoadъювантной технологией в комбинированном лечении резектабельного РПК II_{A-B} – III_{A-B} стадии.

Таблица 6 – Клинические результаты

Методы лечения	ГКС 1	ГКС 2	ГКС 3	ИГ
	ХЛ n=40 (1)	КЛТ СОД 25 Гр n=40 (2)	ВЛТ РОД 13 Гр с программой ЭРМ МЗ n=40 (3)	ХЭ РА n=40 (4)
Клинические результаты				
Послеоперационные гнойные осложнения				
Показатели	3/40 (7,5%) ¹	7/40 (20,0%) ²	6/40 (15,0%) ³	4/40 (10,0%) ⁴
Послеоперационная летальность				
Показатели	1/40 (2,5%) ⁵	1/40 (2,5%) ⁶	0 ⁷	1/40 (2,5%) ⁸
Местные рецидивы (3 года, TNM: II_{A-B} – III_{A-B})				
Показатели	5/38 (13,2%) ⁹	3/39 (7,7%) ¹⁰	1/40 (2,5%) ¹¹	1/39 (2,6%) ¹²
Достоверность	p 1 и 2, 3 < 0,01; p 1, 4 > 0,05; p 5, 6, 7, 8 > 0,05; p 9, 10 < 0,05; p 9 и 11, 12 < 0,001; p 10 и 11, 12 < 0,01; p 11, 12 > 0,05			
5-летняя выживаемость (TNM: II_{A-B} – III_{A-B})				
Log-Rank Test, p=0,003				
ОВ	28/37 (75,7%) ¹³	29/36 (80,6%) ¹⁴	35/38 (92,1%) ¹⁵	35/39 (89,7%) ¹⁶
БРВ	26/37 (70,2%) ¹⁷	28/36 (77,8%) ¹⁸	33/38 (86,8%) ¹⁹	33/39 (84,6%) ²⁰
Достоверность	p 13, 14 < 0,05; p 13 и 15, 16 < 0,01; p 14 и 15, 16 < 0,05; p 15, 16 > 0,05; p 17, 18 > 0,05; p 17 и 19, 20 < 0,01; p 18 и 19, 20 < 0,05; p 19, 20 > 0,05			

При оценке клинических результатов (Табл. 6) установлено, что частота ГХИ при использовании ХЭ РА составила 10,0% (в ГКС 1, 2 и 3, соответственно – 7,5%, 20,0% и 15,0%), без достоверных отличий между показателями в ИГ и ГКС 1. Таким образом, использование лучевых технологий в предоперационном периоде увеличивает риск послеоперационной ГХИ. Послеоперационная летальность в ИГ и ГКС 1, 2, соответственно составила – по 2,5%. После РМ МЗ+ВЛТ РОД 13 Гр – не зарегистрирована.

Частота местного рецидивирования (вне зависимости от стадии) в ИГ – у 1/39 пациента (2,6%), в ГКС 3 – у 1/40 (2,5%), без достоверных отличий. И в 2,8 раза реже, чем в ГКС 2 – у 3/39 больных (7,7%) и 5 раз реже, чем в ГКС 1 – у 5/38 пациентов (13,2%).

Общая (ОВ) и безрецидивная (БРВ) 5-летняя выживаемость после хирургического лечения, комбинированного с предоперационной КЛТ СОД 25 Гр, ВЛТ РОД 13 Гр на фоне ЭРМ МЗ и процедурой ХЭ РА составила, соответственно: ОВ – 75,7%, 80,6%, 92,1% и 89,7%; БРВ – 70,2%, 77,8%, 86,8% и 84,6% (Log-Rank Test, $p=0,003$).

Выводы

1. Предоперационная ХЭ РА является современным высокотехнологичным эндоваскулярным вмешательством в комбинированном лечении РПК II_{A-B} и III_{A-B} стадии – методом региональной (адресной) химиотерапии. По сравнению с технологиями неоадьювантной лучевой терапии (КЛТ СОД 25 Гр / ВЛТ РОД 13 Гр с программой ЭРМ МЗ) имеет более высокий профиль безопасности, вследствие отсутствия лучевых реакций и осложнений.
2. Химиоэмболизация ректальных артерий обладает достаточно выраженным противоопухолевым эффектом (III степень – 82,5%), сопоставимым с ВЛТ РОД 13 Гр на фоне ЭРМ МЗ (83,3%). По сравнению с КЛТ СОД 25 Гр – на 30% чаще вызывает летальные повреждения клеток опухоли, увеличивает явления апоптоза (TdT) в 1,5 раза и снижает экспрессию пролиферации (PCNA) – в 1,4 раза.
3. Диагностическая ангиография до ХЭ РА позволяет уточнить локализацию, размеры опухоли ПК, определить особенности ангиоархитектоники бассейна НБА (рассыпной / магистральный тип кровоснабжения / выраженность краевой артерии) и до операции прогнозировать возможность выполнения реконструктивно-восстановительного этапа хирургического вмешательства.
4. ХЭ РА в комбинированном лечении резектабельного РПК II_{A-B} и III_{A-B} стадии способствует снижению частоты гнойных осложнений по сравнению с КЛТ СОД 25 Гр и ВЛТ РОД 13 Гр на фоне ЭРМ МЗ, соответственно – в 2 и в 1,5 раза, расширяет показания к выполнению сфинктеро- и функционально-

сохраняющих операций. В сочетании с технологией ТМЕ, обеспечивает достаточно низкую частоту местного рецидивирования (2,6%) – сопоставимую с ВЛТ РОД 13 Гр с программой ЭРМ МЗ (2,5%) и более низкую, чем при ХЛ и КЛТ СОД 25 Гр (соответственно – в 5 и 3 раза). А также – высокую 5-летнюю общую и безрецидивную выживаемость (соответственно – 89,7% и 84,6%).

Практические рекомендации

1. При лечении резектабельного РПК II_{A-B} и III_{A-B} стадии в предоперационном периоде целесообразно использовать различные методы воздействия на опухоль – как лучевой терапии, либо в режиме крупного фракционирования по 5 Гр до СОД 25 Гр, либо в режиме высокодозного облучения РОД 13 Гр с программой ЭРМ МЗ, так и ХЭ РА.
2. С целью достижения выраженного противоопухолевого эффекта, значительного снижения интраоперационной микроскопической диссеминации опухолевых комплексов, повышения абластичности операции, предпочтительнее проводить либо ВЛТ РОД 13 Гр на фоне РМ МЗ, либо химиоэмболизацию ректальных артерий.
3. Вследствие того, что ХЭ РА обладает сопоставимой с ВЛТ РОД 13 Гр на фоне РМ МЗ противоопухолевой эффективностью, выгодно отличается от этого метода отсутствием лучевых реакций и осложнений, имеет практически равнозначные показатели местного рецидивирования, общей и безрецидивной 5-летней выживаемости – она может стать методом выбора в комбинированном лечении резектабельного РПК II_{A-B} и III_{A-B} стадии. Ее можно рекомендовать для клинического использования, как в колопроктологических, так и в онкологических стационарах при наличии рентгенохирургической службы.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Попов, А.В. Комбинированное лечение больных раком прямой кишки: программа эндоваскулярной радиомодификации / А.Э. Штоппель, А.А. Захарченко, Ю.С. Винник, М.Н. Кузнецов, **А.В. Попов** // Материалы II съезда колопроктологов стран СНГ с участием стран центральной и восточной Европы.- Одесса.- 2011.- С. 225-226.
2. Попов, А.В. Комплекс профилактики гнойной хирургической инфекции в комбинированном лечении рака прямой кишки / А.А. Захарченко, Ю.С. Винник, А.Э. Штоппель, М.Н. Кузнецов, **А.В. Попов** // Материалы VII Всероссийской конференция общих хирургов с международным участием.- Красноярск.- 2012.- С. 648-651.

3. Попов, А.В. Роль диагностической мезентерикографии бассейна нижней брыжеечной артерии при операциях по поводу рака прямой кишки / А.А. Захарченко, Ю.С. Винник, Е.В. Галкин, А.Э. Штоппель, М.Н. Кузнецов, **А.В. Попов** // Материалы научно-практической конференции с международным участием (Успенские чтения, выпуск № 7).- Тверь.- 2012.- С. 98.
4. Попов, А.В. Ангиографические симптомы рака прямой кишки и их клиническое значение / А.Э. Штоппель, А.А. Захарченко, Ю.С. Винник, Е.В. Галкин, М.Н. Кузнецов, **А.В. Попов** // Материалы научно-практической конференции с международным участием (Успенские чтения, выпуск № 7).- Тверь.- 2012.- С. 116-117.
5. *Попов, А.В. Состояние и перспективы развития специализированной помощи пациентам с заболеваниями толстой кишки и анокопчиковой области в Красноярском крае / А.А. Захарченко, Ю.С. Винник, М.И. Гульман, Попов А.В., Л.В. Кочетова, А.Э. Штоппель, М.Н. Кузнецов, Е.А. Аверченко // Колопроктология.- № 1(43).- 2013.- С. 28-34.*
6. Попов, А.В. Комбинированное лечение больных резектабельным раком прямой кишки: целесообразность, результаты / А.А. Захарченко, А.Э. Штоппель, М.Н. Кузнецов, **А.В. Попов** // Новые технологии в лечении воспалительных заболеваний толстой кишки, синдрома обструктивной дефекации и рака прямой кишки.- Москва, РШКК.- 2013.- С. 34-35.
7. Попов, А.В. Предоперационная лучевая терапия при раке прямой кишки: режимы, результаты, за и против / А.А. Захарченко, **А.В. Попов**, М.Н. Кузнецов // Материалы VIII международной конференции РШКХ.- Москва, РШКХ.- 2014.- С. 30-31.
8. Попов, А.В. Рак прямой кишки: непосредственные результаты сфинктеро- и функционально-сохраняющих операций при различных режимах предоперационной лучевой терапии / А.В. Попов, А.А. Захарченко // Материалы VIII Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием.- Самара.- 2014.- С. 420-422.
9. *Попов, А.В. Возможен ли эффективный контроль за уровнем послеоперационной гнойной хирургической инфекции при комбинированном лечении рака прямой кишки? / А.А. Захарченко, Ю.С. Винник, М.Н. Кузнецов, А.В. Попов // Колопроктология (приложение).- № 3(49).- 2014.- С. 62.*
10. *Попов, А.В. Комбинированное лечение рака прямой кишки: предоперационная лучевая терапия или масляная химиоэмболизация ректальных артерий? / А.А. Захарченко, Е.В. Галкин, М.Н. Кузнецов, А.В. Попов // Колопроктология (приложение).- № 3(49).- 2014.- С. 62-63.*
11. *Попов, А.В. Неoadъювантная масляная химиоэмболизация ректальных артерий в комбинированном лечении рака прямой кишки / А.А.*

Захарченко, Е.В. Галкин, Ю.С. Винник, М.Н. Кузнецов, А.В. Попов // Колопроктология (приложение).- № 1(51).- 2015.- С. 69.

12. *Попов, А.В. Сравнительные результаты комбинированного лечения рака прямой кишки при различных режимах неoadьювантной лучевой терапии / А.А. Захарченко, Е.В. Галкин, Ю.С. Винник, М.Н. Кузнецов, А.В. Попов // Колопроктология (приложение).- № 1(51).- 2015.- С. 69-70.*

13. Попов, А.В. Комбинированное лечение рака прямой кишки: результаты предоперационной маслянной химиоэмболизации ректальных артерий / А.А. Захарченко, Галкин Е.В., Ю.С. Винник, М.Н. Кузнецов, **А.В. Попов** // Материалы IX Международной конференции Российской Школы Колоректальной хирургии и IV Конгресса Е.С.Т.А.- Москва, РШКХ.- 2015.- С. 39.

14. Попов, А.В. Предоперационная лучевая терапия или маслянная химиоэмболизация ректальных артерий в комбинированном лечении рака прямой кишки: за и против? / А.А. Захарченко, Е.В. Галкин, Ю.С. Винник, М.Н. Кузнецов, **А.В. Попов** // Материалы IX Международной конференции Российской Школы Колоректальной хирургии и IV Конгресса Е.С.Т.А.- Москва, РШКХ.- 2015.- С. 40.

15. Popov, A.V. Rectal Cancer: Pre-operative Chemoembolization versus Radiotherapy in Combined Treatment / А.А. Zakharchenko, Yu.S. Vinnik, **A.V. Popov**, M.N. Kuznetsov // Abstract for the GEST U.S. 2016. - New York, GEST U.S. 2016.- <http://www.gestweb.org>.

16. Попов, А.В. 5-летние результаты комбинированного лечения рака прямой кишки с неoadьювантной химиоэмболизацией ректальных артерий / А.А. Захарченко, Ю.С. Винник, А.В. Путилин, Н.М. Маркелова, А.В. Попов // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского.- № 1.-Москва, Институт хирургии им. А.В. Вишневского.- 2017.- С. 410-411.

17. Попов, А.В. Неoadьювантная RASHEL в комбинированном лечении рака прямой кишки: 5-летние результаты / А.А. Захарченко, **А.В. Попов**, Ю.С. Винник // Материалы Юбилейной X Международной конференции Российской Школы Колоректальной хирургии.- Москва, РШКХ.- 2017.- С. 27.

18. Попов, А.В. Резектабельный рак прямой кишки: место и роль процедуры RASHEL в комбинированном лечении / А.В. Попов, А.А. Захарченко, А.К. Кириченко, А.В. Путилин // Материалы Всероссийской научно-практической конференции “Современные достижения онкологии в клинической практике”.- Красноярск.- 2017.- С. 155-156.

19. *Попов, А.В. Резектабельный рак прямой кишки: место и роль процедуры RASHEL в комбинированном лечении / А.А. Захарченко, А.В.*

Попов, Ю.С. Винник, А.К. Кириченко // *Здоровье. Медицинская экология. Наука.*- № 2(69).- 2017.- С. 32-35.

20. **Попов, А.В. Резектабельный рак прямой кишки: комбинированное лечение – неоадъювантная RACHEL. Непосредственные и отдаленные результаты / А.А. Захарченко, А.В. Попов, А.К. Кириченко // *Колопроктология (приложение).*- № S3(61).- 2017.- С. 57-58.**

21. Popov, A.V. Rectal Cancer: pre-operative program Endovascular Radiomodification with Radiation Therapy / A.A. Zakharchenko, Yu.S. Vinnik, **A.V. Попов**, N.M. Markelova // Abstract for the GEST U.S. 2018. - Miami Beach, GEST U.S. 2018.- <http://www.gestweb.org>

22. Popov, A.V. Preoperative Radiation Therapy with the Program of Endovascular Radiomodification in Combined Treatment of Rectal Cancer / A.A. Zakharchenko, **A.V. Попов**, Y.S. Vinnik, A.V. Putilin, N.M. Markelova // *Материалы XI Российской Школы Колоректальной Хирургии “Актуальные вопросы колопроктологии”*.- Москва, РОКХ. - 2018. - С.8-9.

23. **Попов, А.В. Резектабельный рак прямой кишки: результаты комбинированного лечения – предоперационная высокодозная лучевая терапия с программой эндоваскулярной радиомодификации метронидазолом / А.А. Захарченко, А.В. Попов, Ю.С. Винник, А.В. Путилин, Н.М. Маркелова // *Колопроктология (приложение).*- № S2(64).- 2018.- С. 39-40.**

24. **Попов, А.В. Сравнительные результаты предоперационной маслянной химиоэмболизации ректальных артерий в комбинированном лечении резектабельного рака прямой кишки / А.А. Захарченко, А.В. Попов, Ю.С. Винник, Н.М. Маркелова // *Колопроктология.*- № 2(64).- 2018.- С.59-67.**

25. Popov, A.V. The Role of Rentgenanatomy of the Inferior Mesenteric Artery in the planning of Reconstructive-Reparative stage of Surgery for Rectal Cancer / A.A. Zakharchenko, Yu.S. Vinnik, **A.V. Попов** // Abstract for the GEST U.S. 2019. - New York, GEST U.S. 2019.- <http://www.gestweb.org>.

26. Popov, A.V. Rectal Cancer: Preoperative Chemoembolisation versus Radiotherapy in Combined Treatment / A.A. Zakharchenko, **A.V. Попов**, Y.S. Vinnik // Abstract for the SPECTRUM U.S. 2020. - Miami Beach, SPECTRUM U.S. 2020.- <http://www.thespectrumconference.com>.